

УДК 616.831:577.118:616.127-008.6-092.9

О.Г. Родинський, Ю.В. Козлова

Зміни мікроелементного складу головного мозку в умовах
експериментальної міокардіальної дисфункції

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Кафедра фізіології (зав. каф. – проф., д.мед.н. О. Г. Родинський)

м.Дніпропетровськ, Україна

Резюме.

Ключові слова: мікроелементи, головний мозок, міокардіальна дисфункція, щури.

О. Г. Родинський, Ю. В. Козлова. Зміни мікроелементного складу головного мозку за умов експериментальної міокардіальної дисфункції.

Порушення процесів обміну мікроелементів (МЕ) є важливим ланцюгом в патогенезі церебральної патології, що виникає у людей із захворюваннями серця. З метою проаналізувати зміни динаміки складу МЕ, у 19 статевозрілих щурів визначили кількісні характеристики МЕ головного мозку методом емісійної спектрографії за умов доксорубіцинової міокардіальної дисфункції (МД). Нами встановлено, що концентрація магнію та калію підвищувалась, проте, концентрація заліза, кальцію та натрію навпаки достовірно зменшувалася. Спостерігались зміни коефіцієнтів співвідношень таких МЕ, як Fe/Mg, Ca/K, Ca/Mg. Отримані результати свідчать про ішемічно-гіпоксичні явища в головному мозку щурів та можуть бути використані в якості маркерів цих патологічних процесів.

Резюме.

Ключевые слова: микроэлементы, головной мозг, миокардиальная дисфункция, крысы.

А. Г. Родинский, Ю. В. Козлова. Изменения микроэлементного состава головного мозга в условиях экспериментальной миокардиальной дисфункции.

Нарушение процессов обмена микроэлементов (МЭ) является важным звеном в патогенезе церебральной патологии, возникающей у людей с заболеваниями сердца. С целью проанализировать изменения динамики состава МЭ, у 19 половозрелых крыс определили количественные характеристики МЭ головного

мозга методом эмиссионной спектрографии в условиях доксорубициновой миокардиальной дисфункции (МД). Нами установлено, что концентрация магния и калия повышалась, однако, концентрация железа, кальция и натрия наоборот достоверно уменьшалась. Наблюдались изменения коэффициентов соотношений таких МЭ, как Fe/Mg, Ca/K, Ca/Mg. Полученные результаты свидетельствуют о ишемическо-гипоксических явлениях в головном мозге крыс и могут быть использованы в качестве маркеров этих патологических процессов.

Summary.

Keywords: trace elements, brain, myocardial dysfunction, rats.

A. G. Rodinskij, Ju. V. Kozlova. Changes in trace element composition of the brain under conditions of experimental myocardial dysfunction.

Violation of the exchange of trace elements (TE) is an important chain in the pathogenesis of cerebral pathology that occurs in people with heart disease. In order to analyze the changes of the composition of TE, 19 mature rats have identified quantitative characteristics TE brain by emission spektrohrafiyi under conditions doksorubicin myocardial dysfunction (MD). We found that the concentration of magnesium and potassium increased, however, the concentration of iron, calcium and sodium conversely authentically decreased. Odds ratios observed changes of TE as Fe/Mg, Ca/K, Ca/Mg. The results indicate ischemic-hypoxic effects in rat brain and can be used as markers of pathological processes.

Вступ. Невід'ємною складовою нейротрофічної системи головного мозку є баланс мікроелементів (МЕ). Дія МЕ на ЦНС різноманітна завдяки їх залученню практично до всіх фізіологічних процесів. Будь-які зміни мікроелементного складу у людей із захворюваннями серця також можуть призводити до порушень процесів запам'ятовування та пам'яті [2]. Баланс концентрації та взаємовідношень макро- та мікроелементів в головному мозку може виступати чутливим та раннім індикатором патологічних явищ, та має суттєву роль в їх патогенезі [3]. Таким чином, дослідження змін МЕ складу та їх впливу на функцію структур головного мозку за умов експериментальної МД є актуальним та потребує детального вивчення.

Результати клінічних досліджень свідчать про високий ризик розвитку цереброваскулярних порушень у хворих зі змінами балансу МЕ на тлі захворювань серцево-судинної системи [4]. Так, в дослідженнях [2] показано, що причинами відхилень в поведінці щурів після впливу екстремальних факторів, насамперед, можуть бути порушення в мікроелементному гомеостазі нервової тканини. За умов гіпоксії, а саме, при порушенні церебральної гемодинаміки відбуваються незворотні зміни в нейронах, що можуть призводити до підвищення проникності мембран клітин, зокрема для іонів кальцію та натрію [8]. Крім того, встановлено вагому роль МЕ в синтезі специфічних протеїнів в процесі навчання та утворення пам'яті, а також те, що вони відіграють суттєву роль в складі енграм [7]. МЕ приймають участь в підтримці низки енергетичних та пластичних процесів в нервовій тканині, в синтезі та деградації численних нейромедіаторів, підтримують осмолярний баланс, тощо [9]. Проводяться чисельні дослідження нейропротекторної дії препаратів МЕ при захворюваннях ЦНС [2].

Мета дослідження. Проаналізувати склад МЕ тканин головного мозку за умов експериментальної МД.

Матеріали і методи дослідження. Для вивчення складу МЕ головного мозку було використано 19 статевозрілих щурів-самців, вагою 200 г. Тварини були розподілені на 2 групи: контрольна (n=10) та експериментальна (n=9). Щурам експериментальної групи упродовж 4-х тижнів щонеділі однократно внутрішньоочеревинно вводили доксорубіцин в дозі 5,0 мг/кг з метою моделювання хронічної МД.

Кількісне визначення складу МЕ головного мозку, а саме вміст заліза, кальцію, натрію, калію та магнію, проводили методом емісійної спектроскопії з реєстрацією спектрів на кварцовому спектрографі ІСП-28. Вилучений головний мозок висушували в сушілинній шафі при температурі 56°C до постійної ваги. Висушену тканину спалювали в парцелянових тиглях у муфельній печі при температурі 450°C до отримання золи світло-сірого кольору. Навіски золи перемішували зі спектрально чистим вугільним порошком у відношенні 1:1 та розтирали в агатовій ступці до отримання однорідної суміші, навіски якої по 20 мг

щільно набивалися в кратер вугільних електродів глибиною 3 мм та діаметром 4 мм і підводилися під дуговий заряд генератора перемінного току з силою 9 А для збудження спектрів з експозицією 90 секунд. Реєстрацію проводили на фотопластинці типу ПФС-02 з чутливістю 10 одиниць. Фотометрирування спектрограм проводили на мікрофотометрі з використанням логарифмічної шкали [5].

Усі експерименти були проведені відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин (Конвенція Ради Європи від 18.03.1986 р.; Закон України від 21.02.2006 р. №3447-IV), що затверджено на засіданні комісії з питань біомедичної етики ДЗ «ДМА МОЗ України» (протокол № 5 від 01.04.13).

Всі кількісні показники обробляли варіаційно-статистичними методами. Достовірність розбіжностей між середніми оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента [1].

Результати дослідження та їх обговорення.

Кількісна характеристика складу МЕ головного мозку в контрольній та експериментальній групі представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Склад МЕ головного мозку щурів

| | Fe | Na | K | Ca | Mg |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Контрольна група (n=10) | 52,9±0,9 | 31,8±0,3 | 36,5±0,1 | 74,2±0,9 | 52,3±0,2 |
| Експериментальна група (n=9) | 28,5±0,1* | 16,3±0,1* | 42,2±0,2* | 41,9±1,7* | 58,8±0,3* |

Примітка: * $p < 0,05$

У щурів з МД в тканині головного мозку достовірно ($p < 0,05$) зменшувалася кількість заліза, кальцію та натрію відповідно на 46,1%, 43,5% та 48,7% (табл.1). В той же час, в тканинах головного мозку тварин цієї групі достовірно ($p < 0,05$) збільшувалася концентрація магнію та калію - на 12,4% та 15,6% відповідно (табл. 1). На основі отриманих результатів, можна говорити про наявність модифікацій в

метаболізмі нервових клітин, що призводить до порушення їх функції та, ймовірно, гибелі [3].

Нами також були проаналізовані кореляційні зв'язки між показниками основних макро- та мікроелементів головного мозку за нормальних умов та за умов моделювання МД. Загалом було оцінено 10 кореляційних зв'язків (таблиця 2).

Таблиця 2

Матриця коефіцієнтів кореляції

| | Fe | Na | K | Ca | Mg |
|----|-------|-------|------|------|----|
| Fe | - | - | - | - | - |
| Na | -0,36 | - | - | - | - |
| K | -0,49 | 0,07 | - | - | - |
| Ca | 0,66 | -0,15 | -0,8 | - | - |
| Mg | 0,82 | -0,37 | -0,2 | 0,64 | - |

Сильний кореляційний зв'язок було виявлено між рівнем концентрації заліза та магнію ($r=0,82$), кальцію та калію ($r=-0,8$). Середнього ступеня кореляційні зв'язки були виявлені між рівнем концентрації заліза та кальцію ($r=0,66$), магнію та кальцію ($r=0,64$). Наявність виявлених взаємовідношень між МЕ (табл. 2), які присутні як в нормі, так і при порушенні церебральної гемодинаміки за рахунок серцевої недостатності, може дозволити використовувати їх в якості ранніх індикаторів порушень зі сторони ЦНС. Це пов'язано з залученням МЕ до регуляції гомеостазу, енергетичного балансу, кислотно-лужної рівноваги в тканині головного мозку [9].

Наступним етапом наших досліджень був аналіз змін коефіцієнтів співвідношень МЕ в тканині головного мозку в контрольній та експериментальній групах тварин. Беручи до уваги тільки ті співвідношення МЕ, які мали між собою достовірні сильні та середні кореляційні зв'язки, нами були виявлені наступні їх зміни, які представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Зміни коефіцієнтів співвідношень МЕ головного мозку

| | Ca/Fe | Fe/Mg | Ca/K | Ca/Mg |
|---------------------------------|-------|-------|------|-------|
| Контрольна група (n=10) | 1,4 | 1,0 | 2,0 | 1,4 |
| Експериментальна група (n=9) | 1,47 | 0,5* | 1,0* | 0,7* |

Примітка: * $p < 0,05$

Аналіз коефіцієнтів співвідношень МЕ головного мозку, а саме, Fe/Mg, Ca/K та Ca/Mg показав, що за умов МД, у порівнянні з контролем, ці коефіцієнти достовірно ($p < 0,05$) зменшувалися принаймні в 2 рази (табл. 3).

З літературних джерел відомо, що МД призводить до порушення церебральної гемодинаміки, що викликає, в першу чергу, гіпоксію тканин головного мозку. Прямою реакцією на гіпоксію є розвиток компенсаторних механізмів, а саме, зниження метаболічних процесів, з метою захисту клітин головного мозку. Проте, нейрони головного мозку дуже чутливі до гіпоксії і в них швидко відбуваються незворотні деструктивні процеси, зокрема, порушення мембрани клітин і, як результат, зрушення поза- та внутрішньоклітинного балансу йонів [4]. Це пояснює отримані нами зміни МЕ складу тканин головного мозку. Слід відзначити, що встановлені зміни коефіцієнтів співвідношень МЕ, можна вважати маркерами ішемічно-гіпоксичних процесів в головному мозку та в подальшому можна використати в клініці з діагностичною метою [6].

Висновки.

1. Проаналізувавши склад МЕ головного мозку за умов експериментальної МД, з'ясували, що зміни концентрації МЕ головного мозку у щурів в нормі та за умов експериментальної МД мали різноспрямований характер. Встановлено, що концентрація магнію та калію підвищувалася, а концентрація заліза, кальцію та натрію навпаки достовірно зменшувалася.

2. Встановлені зміни коефіцієнтів співвідношень МЕ головного мозку в експериментальній групі, а саме, Fe/Mg, Ca/K та Ca/Mg свідчать про ішемічно-гіпоксичні явища в головному мозку щурів та можуть бути використані в якості маркерів цих патологічних процесів.

Перспективи подальших наукових досліджень. В подальших розробках планується проведення дослідження змін когнітивної функції головного мозку щурів за умов експериментальної МД.

Список літератури.

1. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М. Ю. Антомонов. — К., 2006. — 558 с.
2. Громова О. А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии / Громова О. А., Кудрин А. В. — М. : «АЛЕВ-В», 2001. — 272 с.
3. Кудрин А. В. Микроэлементы в неврологии / А. В. Кудрин, О. А. Громова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 304 с.
4. Курамшина Д. Б. Нарушение баланса микроэлементов у пациентов с ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертензии / Д. Б. Курамшина, Л. Б. Новикова, Т. Р. Гришина [и др.] // Журнал неврологи и психиатрии. — 2012. — №3, Вып. 2. — С. 42—46.
5. Лабораторные и специальные методы исследования в судебной медицине (практическое руководство) / Под ред. В. И. Пашковой, В. В. Томилина. — М. : Медицина, 1975. — 456 с.
6. Патент № 85257 Україна, МПК А61В 10/00. Спосіб діагностики ішемії головного мозку. / Ю.В. Козлова, С.В. Козлов; заявник і патентовласник Козлова Ю.В., Козлов С.В. — № 85257; заявл. 10.06.13; опубл. 11.11.13, Бюл. № 21 (2013).
7. Скальный А. В. Биоэлементы в медицине / Скальный А. В., Рудаков И. Ф. — М. : Изд. Дом «Оникс 21 век»: Мир, 2004. — 272 с.
8. Lam T. I. Intracellular pH reduction prevents excitotoxic and ischemic neuronal death by inhibiting NADPH oxidase / T. I. Lam, A. M. Brennan-Minnella, S. J. Won [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. — 2013. — V. 110, № 46. — P. E4362—E4368.

9. Popov I. P. Correlation of microelements and the activity of respiratory enzymes during acute hypoxic hypoxia / I. P. Popov // Patol. Fiziol. Eksp. Ter. — 1966. — V. 10, № 6. — P. 38—42.

Referens.

1. Antomonov M.Yu. *Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannyh* [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kiev, Malii druk, 2006. 558 p.
2. Gromova O.A., Kudrin A.V. *Neirohimiya makro- i mikroelementov. Novye podhody k farmakoterapii* [Neurochemistry of macro-and micronutrients. New approaches to pharmacotherapy]. Moscow, ALEV-V, 2001. 272 p.
3. Kudrin A.V., Gromova O.A. *Mikroelementy v nevrologii* [Trace elements in neurology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2006. 304 p.
4. Kuramshina D.B., Novikova L.B., Grishina T.R., Torshin I.Ju., Gromova O.A. Imbalance of trace elements in patients with ischemic stroke by arterial hypertension. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012; 2 (3); 42-46.
5. Pashkova V.I., Tomilin V.V. (Ed.). *Laboratornye i special'nye metody issledovaniya v sudebnoi medicine (prakticheskoe rukovodstvo)* [Laboratory and special methods of investigation in forensic medicine (a practical guide)] Moscow. Medicine, 1975. 456 p.
6. Kozlova Ju.V., Kozlov S.V., inventors; Kozlova Ju.V., Kozlov S.V., assignee. Method of diagnosis of cerebral ischemia. Ukraine patent UA 85257. 2013 Nov 11. Int.Cl. A61V 10/00. Ukranian.
7. Skal'nyj A.V., Rudakov I.F. *Biojelementy v medicine* [Bioelements in medicine]. Moscow. Oniks 21 vek: Mir, 2004. 272 p.
8. Lam T.I., Brennan-Minnella A.M, Won S.J., Shen Y., Hefner C., Shi Y, Sun D., Swanson R.A. [Intracellular pH reduction prevents excitotoxic and ischemic neuronal death by inhibiting NADPH oxidase]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2013; 110 (46); E4362-E4368.
9. Popov I.P. [Correlation of microelements and the activity of respiratory enzymes during acute hypoxic hypoxia]. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* 1966; 10 (6); 38-42.